

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2004/012650

03.09.2004

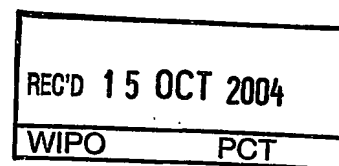
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 9 月 1 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 1 8 9 7 4
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 3 1 8 9 7 4]

出 願 人 エーザイ株式会社
Applicant(s):

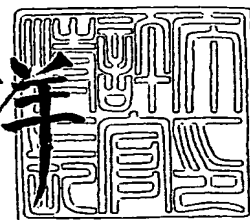


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 0 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 9 2 3 2 5

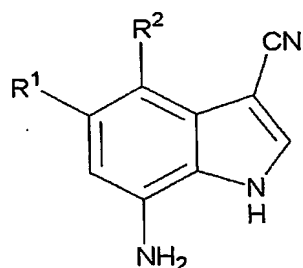
【書類名】 特許願
【整理番号】 EP03YTI101
【提出日】 平成15年 9月10日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07B 45/00
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 4 - 6 - 3 3
 【氏名】 林憲司
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県鹿島郡神栖町知手 3 4 8 9 - 6 2 ラ・フォーレ知手 3 0
 2 号
 【氏名】 赤松啓史
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 4 - 9 - 3 9
 【氏名】 尾関直樹
【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県成田市飯田町 1 2 9 - 1 7 4 - 5 1 2 号
 【氏名】 阿部太一
【特許出願人】
 【識別番号】 000000217
 【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号
 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
 【代表者】 内藤 晴夫
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 004983
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式

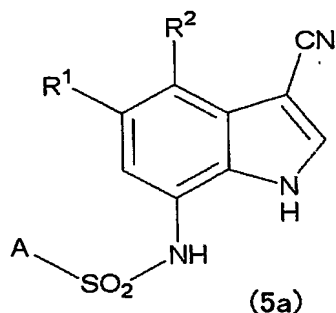
【化 1】



(3a)

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-4} アルキル基またはハロゲン原子を意味する。) で表わされる化合物 (3a) と式、 $A-SO_2-C_1$ (式中、 A は、シアノフェニル基、アミノスルホニルフェニル基、アミノピリジル基、アミノピリミジル基、ハロゲノピリジル基またはシアノチオフェニル基を意味する。) で表わされる化合物 (4a) を塩基存在下、水および酢酸 C_{1-6} アルキルエステルの混合溶媒中で反応させることを特徴とする、式

【化 2】



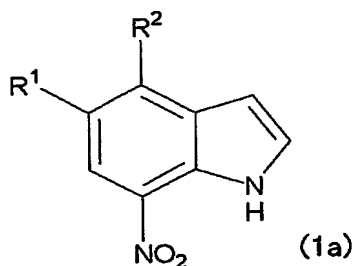
(5a)

(式中、 A 、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (5a) の製造方法。

【請求項 2】

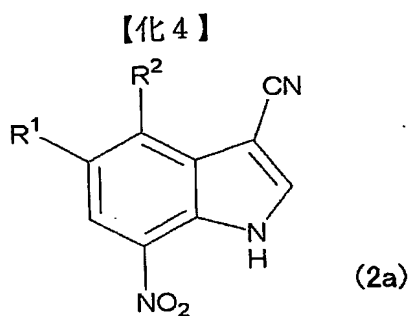
式

【化 3】

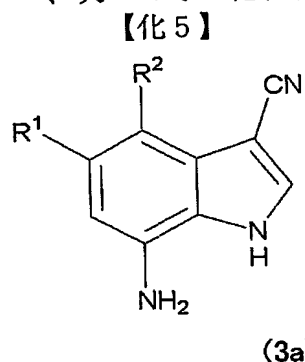


(1a)

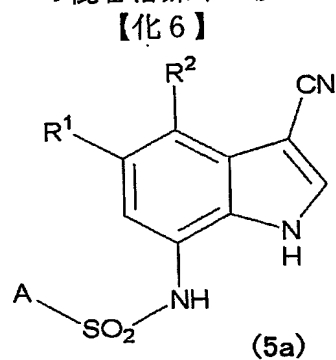
(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-4} アルキル基またはハロゲン原子を意味する。) で表わされる化合物 (1a) をジメチルホルムアミド中、オキシハロゲン化リンと反応させ、その後その反応液中にさらにヒドロキシルアミン塩酸塩を加え反応させ、式



(式中、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (2a) を得、次いでその化合物 (2a) を還元反応に付し、式



(式中、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (3a) を得、次いでその化合物 (3a) と式、 $A-SO_2Cl$ (式中、 A は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (4a) を塩基存在下、水および酢酸 C_{1-6} アルキルエステルの混合溶媒中で反応させることを特徴とする、式



(式中、 A 、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (5a) の製造方法。

【請求項 3】

R^2 がメチル基であり、 R^1 が水素原子であり、かつ A が 3-シアノフェニル基である請求項 1 または 2 記載の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】スルホニルアミド含有インドール誘導体の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、血管新生阻害作用を有する抗腫瘍剤として有用なスルホンアミド含有インドール化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

血管新生阻害作用を有する抗腫瘍剤として有用なスルホンアミド含有インドール化合物に関して報告があるが、この公報中、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドをはじめとするスルホンアミド含有インドール化合物およびその製造方法に関して記載がある。(特許文献1参照)。

【0003】

【特許文献1】国際公開第00/50395号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

前記公報記載の製造方法の特徴として次の点が挙げることができる。

(1) ホルミル化反応の生成物を単離した上で、シアノ化反応を行っており、2つの反応工程を別々の工程として実施していること。

(2) アミノインドール誘導体とスルホニルクロリド誘導体の反応において反応溶媒として、過酸化生成により濃縮を好まないテトラヒドロフランを用いている。反応後の抽出工程において大量の有機溶媒と水をさらに加えなければならない、抽出時の生成物析出も問題であった。

これらの点を総合すると前記公報に記載のスルホンアミド含有インドール化合物の製造方法は、工業的な製造方法として満足いくものではない。本発明の目的は、これらの課題を解決した、前記スルホンアミド含有インドール化合物の有用な製造方法を見出すことにある。

【課題を解決するための手段】

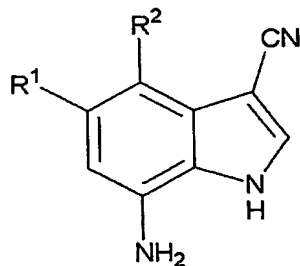
【0005】

本発明者らは上記事情に鑑み精力的に研究を重ねた結果、(1)ホルミル化反応およびシアノ化反応の2つの反応工程をワンポットで行うこと、

(2) アミノインドール誘導体とスルホニルクロリド誘導体の反応溶媒・抽出溶媒の変更などにより、製造工程の短縮化および安定化が達成されること、などを見出し本発明を完成させた。すなわち本発明は、〔1〕式

【0006】

【化1】



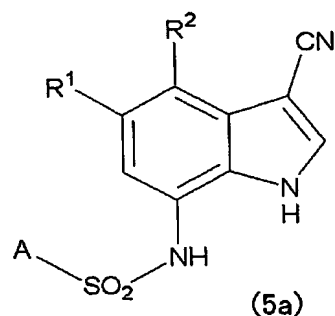
(3a)

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、 $C_1 - 4$ アルキル基またはハロゲン原子を意味する。) で表わされる化合物 (3a) と式、 $A-SO_2Cl$ (式中、Aは、シアノフェニル基、アミノスルホニルフェニル基、アミノピリジル基、アミノピリミジル基、ハロゲンピリジル基またはシアノチオフェニル基を意味する。) で表わされる化合物

(4a) を塩基存在下、水および酢酸 C₁ - 6 アルキルエステルの混合溶媒中で反応させることを特徴とする、式

【0007】

【化2】

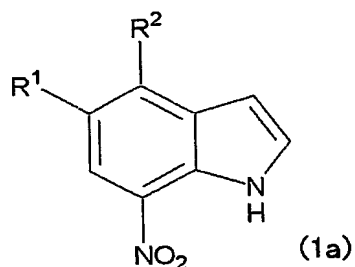


(式中、A、R¹ および R² は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (5a) の製造方法。

〔2〕式

【0008】

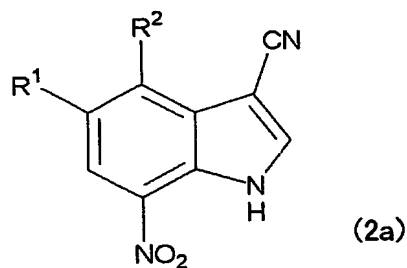
【化3】



(式中、R¹ および R² はそれぞれ独立して水素原子、C₁ - 4 アルキル基またはハロゲン原子を意味する。) で表わされる化合物 (1a) をジメチルホルムアミド中、オキシハロゲン化リンと反応させ、その後その反応液中にさらにヒドロキシルアミン塩酸塩を加え反応させ、式

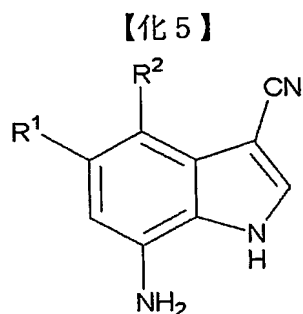
【0009】

【化4】



(式中、R¹ および R² は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (2a) を得、次いでその化合物 (2a) を還元反応に付し、式

【0010】

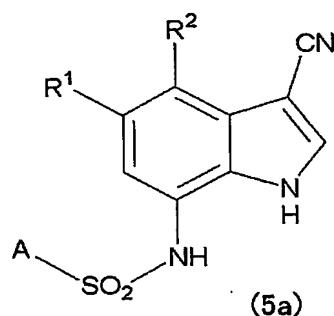


(3a)

(式中、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (3a) を得、次いでその化合物 (3a) と式、 $A-SO_2Cl$ (式中、 A は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (4a) を塩基存在下、水および酢酸 C_{1-6} アルキルエステルの混合溶媒中で反応させることを特徴とする、式

【0011】

【化 6】



(5a)

(式中、 A 、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (5a) の製造方法。

〔3〕

R^2 がメチル基であり、 R^1 が水素原子であり、かつ A が 3-シアノフェニル基である前記〔1〕または〔2〕記載の製造方法、などを提供する。

【発明の効果】

【0012】

(1) ホルミル化反応後、反応処理製することなく続いてシアノ化反応を行うことにより、反応が 1 工程短くなり、また収率も改善される。

(2) 反応溶媒を濃縮が危険とされるテトラヒドロフランから、酢酸メチル/水に変更することにより以下のメリットが得られる。(1) 濃縮操作時の安全性確保 (2) 生成物の析出回避 (3) 反応溶媒が抽出溶媒を兼ねるため抽出時総容量が削減できる。

これらを総合して、血管新生阻害作用を有する抗腫瘍剤として有用なスルホンアミド含有インドール化合物のより有用な製造方法を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

以下本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。

また化合物は塩を形成してもよく、その無水物、水和物または溶媒和物も総て本発明に含まれる。さらに、特に明示しない限り、化合物は結晶であっても非結晶であってもよく

、結晶形に関しても特に限定されるものではない。

【0014】

本明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を意味する。

【0015】

本明細書において用いる「C₁ - 4 アルキル基」とは、炭素数1~4個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基などをあげることができ、好ましくは、メチル基をあげることができる。

【0016】

本明細書において用いる「シアノフェニル基」とは、シアノ基を1個有するフェニル基を意味し、具体的には、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基または4-シアノフェニル基をあげることができ、好ましくは、3-シアノフェニル基をあげることができる。

【0017】

本明細書において用いる「アミノスルホニルフェニル基」とは、アミノスルホニル基を有するフェニル基を意味する。本明細書にて表わされる「アミノピリジル基」とは、アミノ基を有するピリジル基を意味する。本明細書にて表わされる「アミノピリミジル基」とは、アミノ基を有するピリミジル基を意味する。本明細書にて表わされる「ハロゲノピリジル基」とは、ハロゲン原子を有するピリジル基を意味する。本明細書にて表わされる「シアノチオフェニル基」とは、シアノ基を有するチオフェニル基を意味する。

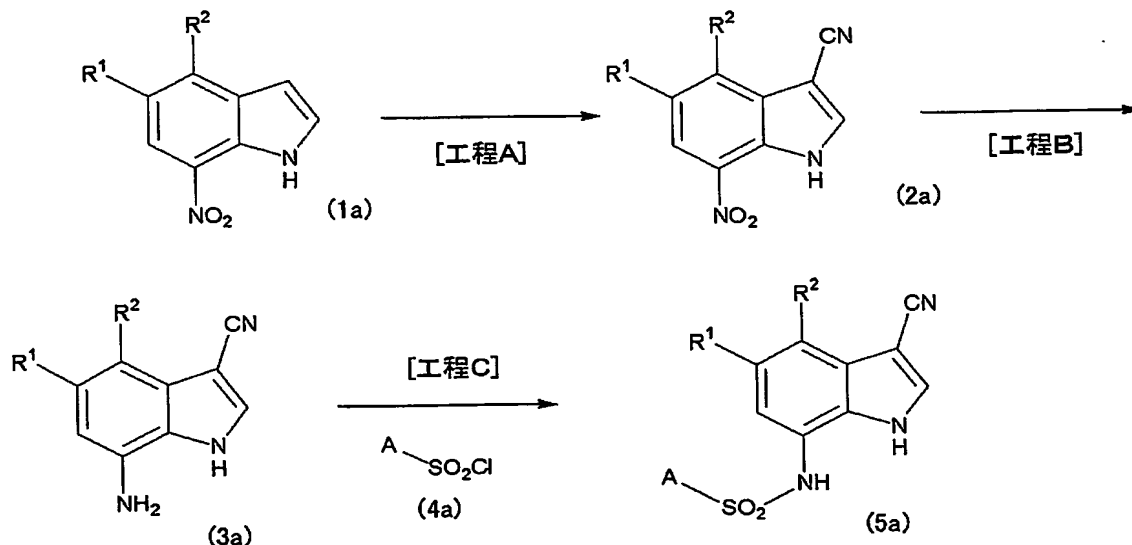
【0018】

次に本発明に係る製造方法について述べる。

製造方法

【0019】

【化7】



(各式中、R¹、R² およびAは前記定義と同意義である。)

【0020】

工程A

化合物(1a)をホルミル化反応に付し、その後その反応溶液を処理することなく同一反応容器にてシアノ化反応を行い、化合物(2a)を得る工程である。

ジメチルホルムアミドに-10~10℃でオキシハロゲン化リンまたはチオニルクロライドを加え、同温で10分~1時間攪拌する。その後、化合物(1a)のジメチルホルムアミド溶液を0℃で加え、10~60℃で30分~3時間加熱攪拌する。次にその反応溶

液にヒドロキシルアミン塩酸塩のジメチルホルムアミド溶液を、内温 80℃ 以上にならないよう加え、その後 10～60℃ で 30 分～3 時間加熱攪拌する。反応終了後、所望により通常の処理、中和処理、抽出、精製によって化合物 (2a) を得ることができる。

オキシハロゲン化リンとしては、オキシ臭化リンまたはオキシ塩化リンなどがあげられるが、好ましくはオキシ塩化リンである。

オキシハロゲン化リンは、化合物 (1a) に対してモル比で 1～3 倍用いることができる。ヒドロキシルアミンは、化合物 (1a) に対してモル比で 1～3 倍用いることができる。なお本工程の出発物質としての化合物 (1a) は、WO00/50395 号記載の製造方法によって合成することができる。

精製方法としては、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーによる精製や適当な溶媒からの再結晶による精製を用いることができる。

【0021】

工程 B

化合物 (2a) を還元反応に付し、化合物 (3a) を得る工程である。ニトロ基をアミノ基に変換するのに一般的に用いられる還元反応であればかまわないが、還元反応として好ましくは、水素雰囲気下、接触還元触媒存在下で行う接触還元反応である。

具体例としては、化合物 (2a) の反応溶液に接触還元触媒を加え、1～5 気圧の水素雰囲気下、30 分～24 時間反応を行う。反応終了後、所望により通常の処理、濾過、活性炭処理、抽出、精製によって化合物 (3a) を得ることができる。

反応溶媒としては、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒、酢酸エチルとメタノールの混合溶媒を用いることができ、好ましくは酢酸エチルとメタノール (1:1) の混合溶媒を用いることができる。接触還元触媒としては酸化白金または 10% パラジウム炭素を用いることができ、好ましくは 10% パラジウム炭素を用いることができる。接触還元触媒は、化合物 (2a) に対して 10～500 倍用いることができる。

精製方法としては、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーによる精製や適当な溶媒からの再結晶による精製を用いることができる。

【0022】

工程 C

化合物 (3a) と化合物 (4a) を反応させることにより、化合物 (5a) を得る工程である。

化合物 (3a) と化合物 (4a) を酢酸 C₁～6 アルキルエステルと水の混合液中、20～80℃ で反応を行う。反応液中、塩基を加えて行うことができる。反応終了後、所望により通常の処理、中和、活性炭処理、抽出、精製によって化合物 (5a) を得ることができる。

化合物 (4a) は WO00/50395 号記載の製造方法によって合成することができる。

化合物 (4a) の量は、化合物 (3a) に対してモル比で 0.8～1.3 倍であるが、好ましくは化合物 (3a) に対して 1.1 倍である。

反応溶媒は、酢酸 C₁～6 アルキルエステルと水の比が 4:1～1:4 である混合溶媒を用いることができるが、好ましくは酢酸エステルと水が 2:1 である混合溶媒を用いることができる。酢酸 C₁～6 アルキルエステルとは、酢酸と C₁～6 アルコールが結合したエステル化合物を意味するが、具体例としては、酢酸メチルまたは酢酸エチルであり、好ましくは酢酸メチルである。

塩基は、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどを用いることができる。当該塩基として好ましくはピリジンをあげることができる。この塩基の量は、化合物 (3a) に対してモル比で 0.8～1.3 倍であるが、好ましくは化合物 (3a) に対してモル比で 1.2 倍である。

【実施例】

【0023】

以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例

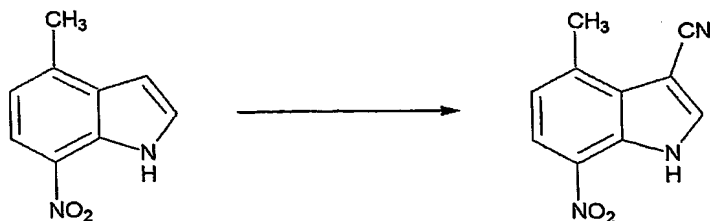
に限定されるものではない。

実施例 1 A

3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドールの合成

【0024】

【化8】



ジメチルホルムアミド 740 ml に 0℃ でオキシ塩化リン 235 ml (2.52 モル) を加え、その後、0℃ で 0.5 時間攪拌した。次いでこの反応溶液中に 4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール 370 g (2.10 mol) (WO00/50395 号) のジメチルホルムアミド溶液 (1110 ml) を 0℃ で加え、60℃ で 2 時間加熱攪拌した。次に、この反応液中にヒドロキシルアミン塩酸塩 292 g (4.20 mol) のジメチルホルムアミド溶液 (1850 ml) を内温 80℃ 以上にならないように滴下し加え、60℃ で 40 分間加熱攪拌した。反応混合液に氷冷下で氷水 11.1 L を加え、さらに終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗した。結晶を水 11.1 L に懸濁し、この懸濁液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加えて pH 7 に調整後、濾取、水洗し、標記化合物 412 g を得た。収率: 97.6 %

HPLC 分析により、WO00/50395 号記載の 3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドールと同じ化合物であることを確認した。

HPLC 条件: CH₃CN:H₂O:HC104 = 500:500:1 F. Rate: 1.0 mL/min., UV: 254 nm, YMC-Pack Pro C18 250x4.6 mm

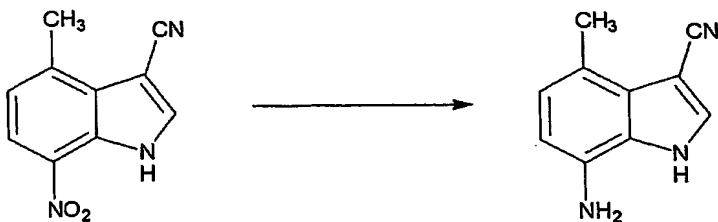
【0025】

実施例 2 A

7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドールの合成

【0026】

【化9】



実施例 1 A で得た 3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール 400 g (1.99 mol) を酢酸エチル 6 L とメタノール 6 L の混合液に懸濁し、10% パラジウム-炭素 40 g の存在下常温 4 気圧で水素添加した。触媒を濾別、活性炭処理、濃縮後、粗結晶を得た。1, 2-ジメトキシエタン 6 L、外温 60℃ にて粗結晶を溶解後、水 12 L を滴下した。結晶の析出を確認後、氷冷下 1.5 時間攪拌、濾過し、結晶を水 (1 L) で 2 回洗浄した。この結晶を 50℃ で 16 時間通風乾燥することにより標記化合物 289 g を得た。収率: 84.8 %

HPLC 分析により、WO00/50395 号記載の 7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドールと同じ化合物であることを確認した。

HPLC 条件: CH₃CN:H₂O:HC104 = 400:600:1 F. Rate: 1.0 mL/min., UV: 282 nm, YMC-Pack Pro C18 250x4.6 mm

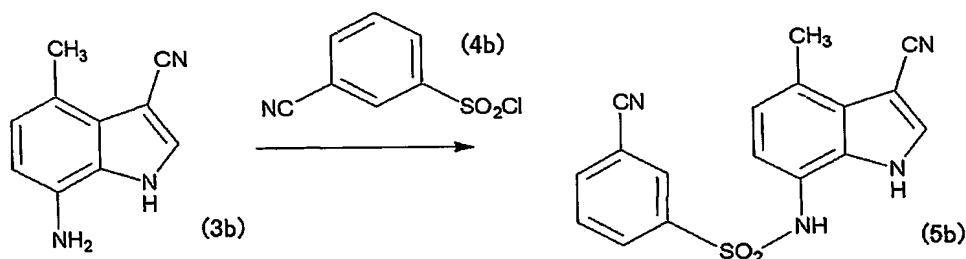
【0027】

実施例3A

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド

【0028】

【化10】



実施例2Aで得た7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール5.0g (0.029mol) および3-シアノベンゼンスルホニルクロリド6.48g (0.032mol) [CAS No. 56542-67-7] を酢酸メチル150mlに懸濁させ、次いで水75ml、ピリジン2.83ml, (0.035mol) を加えて2時間40分攪拌した。反応液に濃塩酸0.73ml (0.009mol) を加えた後分液し、有機層を水75ml、エタノール17.5mlの混液で洗浄した。有機層に活性炭を加えて45~50℃で30分攪拌した後、ろ過し濃縮した。粗結晶を2-ブタノール96ml、水24ml、75℃で溶解させた後、約10℃/hrで7℃まで徐冷し終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し2-ブタノール10mlずつで2回洗浄し、標記化合物の結晶(乾燥前)8.17gを得、さらにこの結晶(乾燥前)を70℃で2時間減圧乾燥することにより7.54gの結晶を得た。

HPLC分析により、WO00/50395号記載のN-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドと同じ化合物であることを確認した。

HPLC条件: CH₃CN:H₂O:HClO₄=500:500:1 F. Rate:1.0mL/min., UV:216nm, YMC-Pack Pro C18 250x4.6mm

【0029】

以下、参考例1Aから3Aは、WO00/50359記載に基づいて、参考例4AはWO00/50359記載に準じて行った操作方法について実施例1A~3Aとの比較のため記載する。

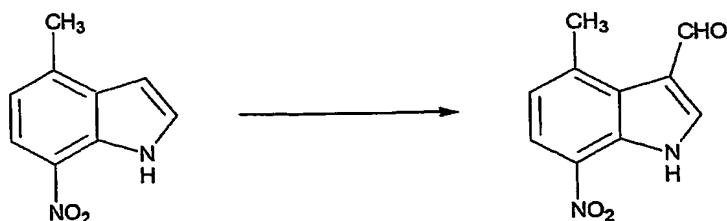
【0030】

参考例1A

3-ホルミル-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

【0031】

【化11】



ジメチルホルムアミド12ml (154mmol) に窒素雰囲気下0℃でオキシ塩化リン1.5ml (16.1mmol) を加え、同温で20.5時間攪拌した。4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール(WO00/50395号)2.0g (11.4mmol) のジメチルホルムアミド溶液(20ml)を0℃で加え、90℃で21時間加熱攪拌した。反応液に氷冷下で1N水酸化ナトリウム水溶液100mlを加え、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣に *tert*-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、標記化合物 2.23 g を得た。収率 95.8 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.90 (3H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.39 (1H, s), 10.01 (1H, s), 12.71 (1H, br s)

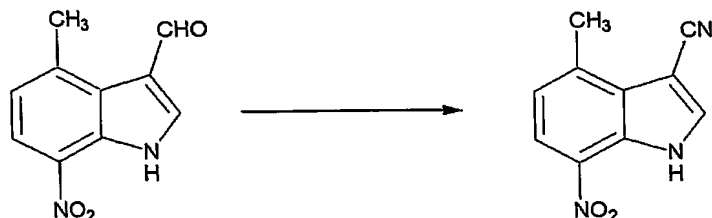
【0032】

参考例 2 A

3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール

【0033】

【化12】



参考例 1 A で得た 3-ホルミル-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール 2.21 g (10.8 mmol) をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 900 mg (13.0 mmol) とピリジン 1.05 ml (13.0 mmol) を加えた。60℃で40分間加熱撹拌後、反応液に氷冷下で 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (53.9 mmol) を加えた。60℃でさらに30分間加熱撹拌後、反応液にトリエチルアミン 3.0 ml (21.5 mmol) を加え、同温でさらに1時間加熱撹拌した。反応混合液に氷冷下で氷水 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣に *tert*-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、標記化合物 1.95 g を得た。収率 89.7 %。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.78 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 12.76 (1H, br s)

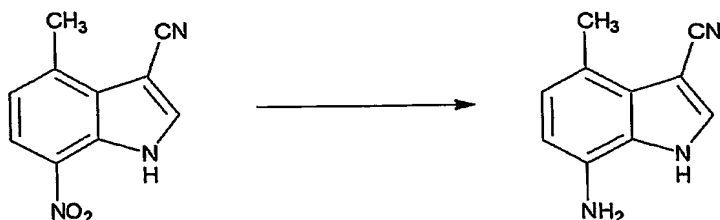
【0034】

参考例 3 A

7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール

【0035】

【化13】



参考例 2 A で得た 3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール 12.6 g (62.6 mmol) をテトラヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml の混液に懸濁し、酸化白金 430 mg (1.87 mmol) の存在下常温 3 気圧で水素添加した。触媒を濾別、濃縮乾固した後、残渣に *tert*-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液を加え、結晶を濾取し、標記化合物 10.7 g を得た。収率 99.8 %。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.47 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 11.70 (1H, br s)

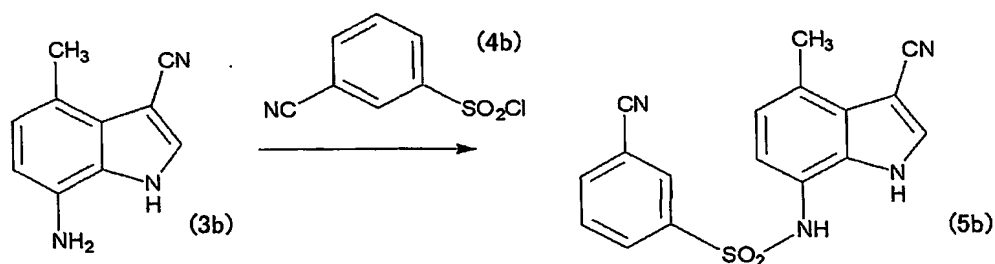
【0036】

参考例 4 A

3-シアノ-N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0037】

【化14】



参考例 3 A で得た、7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール 250 g (1.46 mol) をテトラヒドロフラン 5000 ml (20 倍量) に懸濁し、ピリジン 354 ml (4.38 mol) と 3-シアノベンゼンスルホニルクロリド 312 g (1.55 mol) を加えて内温 21~34℃ で攪拌した。30 分後原料の消失を確認した。

反応液を水 2925 ml、(11.7 倍量)、酢酸エチル (5 L, 20 倍量) 及び濃塩酸 730 ml と水 730 ml の混液 (合計 5.8 倍量) を加えて分液した。さらに有機層を水 2925 ml で洗浄後、活性炭 125 g を加え、1 時間攪拌した。セライトを敷いて濾過し、酢酸エチル 1 L ずつで 2 回洗浄した。濾液に水 5 L 及び 1 N 水酸化ナトリウム溶液 100 ml を加え、酢酸エチル 1 L を追加して分液した。さらに有機層に水 6 L と酢酸エチル 2 L を加え分液した。この水層を酢酸エチル 2 L で再度抽出し、両有機層を合わせて 50℃ で減圧濃縮し、さらに 2-プロパノール 1 L を加えて共沸濃縮して標記化合物 (66 g, 乾燥前) を得た。

【0038】

[実施例 1 A と参考例 1 A, 2 A の比較]

参考例 1 はホルミル化の工程であり、参考例 2 はホルミル基からシアノ基への変換の工程である。実施例 1 ではこのホルミル化反応の工程の後、抽出、溶媒留去などの反応処理をせず、同一反応容器にてシアノ化反応を行っている (ワンポット反応)。

上記の通り、参考例 1, 2 では収率が、95.8% および 89.7% であり、2 工程合計で収率 85.8% である。これに対し、実施例 1 では収率が 97.6% である。このように、2 つの反応工程をワンポットにて行うことにより操作が簡略化されただけでなく、収率も向上することができた。

【0039】

[実施例 3 A と参考例 4 A の比較]

参考例 4 で使用した原料、反応溶媒、反応後に加えた 1 回目の抽出溶媒、目的物の量を示す。下欄は、実施例の各量を化合物 (3b) 1 g 当りの各量である。

【0040】

【表 1】

原料		反応溶媒		抽出溶媒		
(3b)	(4b)	THF	Py	AcOEt	c-HCl +H ₂ O	H ₂ O
250g	312g	5000ml	354ml	5000ml	730ml +730ml	2925ml
1.0g	1.248g	20ml	1.416ml	20ml	2.92ml + 2.92ml	11.7ml

【0041】

実施例 3 A で使用した原料、反応溶媒、反応後に加えた 1 回目の抽出溶媒、目的物の量を示す。下欄は、実施例の各量を化合物 (3b) 1 g 当りの各量である。

【0042】

【表2】

原料		反応溶媒			抽出溶媒
(3b)	(4b)	AcOMe	H ₂ O	Py	c-HCl
5.0g	6.48g	150ml	75ml	2.83ml	0.73ml
1.0g	1.296g	30ml	13ml	0.566ml	0.146ml

〔参考例 4 A〕 1 g あたりの反応溶媒+抽出溶媒=58.96 ml

〔実施例 3 A〕 1 g あたりの反応溶媒+抽出溶媒=43.712 ml

例えば反応および抽出を行う装置が 1 L まで行える場合、参考例 4 の操作方法だと化合物 (3 b) を約 16.96 g まで行うことができるが、実施例 3 と同様の操作方法では約 22.88 g まで反応を行うことができ、同じ反応装置でより多くの反応を行うことができ効率的である。すなわち 1.4 倍効率よく (反応容器 1 L あたり 5.92 g より効率よく) 反応を行うことができる。

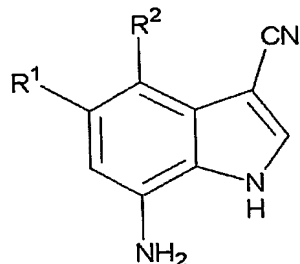
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、前記スルホンアミド含有インドール化合物の有用な製造方法を見出すことにある。

【解決手段】 式

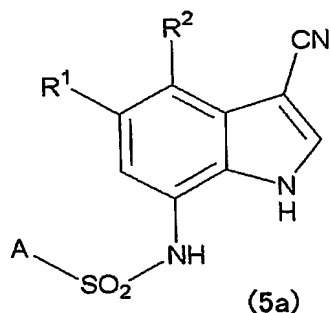
【化 1】



(3a)

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-4} アルキル基などを意味する。) で表わされる化合物 (3a) と式、 $A-SO_2-C_1$ (式中、 A は、シアノフェニル基などを意味する。) で表わされる化合物 (4a) を塩基存在下、水および酢酸 C_{1-6} アルキルエステルの混合溶媒中で反応させることを特徴とする、式

【化 2】



(5a)

(式中、 A 、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義である。) で表わされる化合物 (5a) の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2003-318974

出願人履歴情報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏名

エーザイ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.